

На правах рукописи

**СЕМЕНОВ
ВАЛЕНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ
ЯМР ^{15}N В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Кривдин Леонид Борисович
Официальные оппоненты:	Рохин Александр Валерьевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», факультет сервиса и рекламы, профессор Ларионова Елена Юрьевна, доктор химических наук, доцент, ФГКОУ ВО «Восточно-Сибирский институт МВД России», кафедра информационно-правовых дисциплин, профессор
Ведущая организация	ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва

Защита состоится 17 мая 2016 года в 12.00 на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте
www.irkinstchem.ru.

Автореферат разослан __ апреля 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Среди всех азотсодержащих соединений особое место занимают гетероциклы азольного и азинового рядов, так как они входят в состав большого числа природных и синтетических соединений, проявляющих широкий спектр фармакологической активности. Азольные и азиновые фрагменты являются структурными блоками для построения полимерных матриц транспортных систем лекарственных препаратов и антибиотических средств. В последние десятилетия были синтезированы азотсодержащие полиэлектролиты, способные выступать в качестве пролонгаторов лекарственных препаратов, а также высокоэнергетических носителей источников электропитания. Уникальную информацию о стереоэлектронном строении азотсодержащих гетероциклов содержат химические сдвиги ЯМР ^{15}N , отражающие специфику внутри- и межмолекулярных взаимодействий с участием атомов азота (например, конформационные эффекты, таутомерные превращения, сольватационные эффекты, стереоэлектронные эффекты с участием неподеленных электронных пар, образование межмолекулярных комплексов и многое, многое другое).

Хорошо известно, что значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N в растворах азотсодержащих соединений существенно зависят от природы растворителя. Данная зависимость может быть объяснена как эффектами неспецифической сольватации, возникающими за счет изменения полярности среды, так и эффектами, связанными с образованием слабых межмолекулярных водородных и координационных связей между молекулами растворителя и исследуемых соединений, то есть так называемой специфической сольватацией. Вопрос учета эффектов сольватации исключительно важен при теоретическом расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N , так как ошибки, связанные с недоучетом эффектов среды, могут приводить к некорректным выводам о строении изучаемых соединений. В настоящее время в литературе описаны несколько моделей теоретического учета влияния эффектов неспецифической сольватации, например, модель поляризуемой среды Томаси (PCM), или ее более современный вариант IEF-PCM. Однако подобные модели учитывают лишь эффект поляризации растворителя и не могут учитывать эффектов специфической сольватации. Поэтому их использование необходимо, но, как правило, недостаточно для проведения точного квантово-химического расчета химических сдвигов.

Таким образом, учитывая огромный потенциал квантово-химических методов расчета молекулярных свойств, в частности, химических сдвигов ЯМР ^{15}N , большое значение имеет разработка методологии учета факторов, влияющих на точность квантово-химического расчета, чему и посвящена значительная часть данной работы. Кроме того, особое внимание в работе уделено изучению эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N , а также исследованию енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантово-химических расчетов.

Данная работа выполнена в рамках программы ФНИ государственных академий наук V.44 "Фундаментальные основы химии" в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по проекту V.44.1.2 "Исследование особенностей строения и физико-химических свойств новых целевых гетероатомных и элементоорганических соединений на молекулярном и супрамолекулярном уровнях методами спектроскопии и квантовой химии" при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 14-03-00218 "Стереoeлектронное строение целевых гетероатомных соединений на основе ацетиленов по результатам спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов высокого уровня") и Российского научного фонда (грант РНФ № 14-13-00215 "Релятивистские расчеты магнитно-резонансных параметров в структурных исследованиях новых практически важных органических и элементоорганических соединений").

Цель работы. Исследование стереoeлектронного строения, таутомерии и протонирования азотсодержащих гетероциклов современными методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантовой химии. Разработка эффективных методик высокоточного квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в целях их использования в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые проведены систематические квантово-химические расчеты высокого уровня химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности широкого ряда азотсодержащих гетероциклов. Расчеты проведены по оригинальной разработанной методологии, учитывающей такие аспекты, как использование специальных ЯМР-ориентированных функционалов и базисных наборов; применение подхода локально плотного базисного набора; выбор оптимального эталонного соединения и проблема пересчета констант экранирования азота в химические сдвиги ЯМР ^{15}N ; влияние геометрического фактора на точность расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Значительная часть работы посвящена изучению проявления сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов, показана необходимость их учета при проведении квантово-химических расчетов. Впервые продемонстрирована исключительная эффективность "подхода супермолекулы" с явным включением нескольких молекул растворителя в расчетное пространство, как на стадии оптимизации геометрии, так и при непосредственном расчете констант экранирования, при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов в условиях специфической сольватации.

Определены характер и динамика эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации азота, впервые дано теоретическое объяснение эффектов протонирования в химических сдвигах ЯМР ^{15}N в рамках орбитального анализа.

Проведено изучение енамино-иминной таутомерии в ряду пушпульных и капто-дативных енаминов методами спектроскопии ЯМР ^{15}N в сочетании с квантово-химическими расчетами и установлено, что 4-трифторметил[*b*]бензо-1,4-дигидродиазепиновая система существует в растворе в дииминной таутомерной форме.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал теоретические расчеты и эксперименты, участвовал в интерпретации спектральных и расчетных данных, в подготовке и написании публикаций.

Степень достоверности и апробация результатов. По теме диссертации опубликовано 6 статей в международных и российских журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 10 докладов на всероссийских и международных конференциях. Основные результаты диссертационной работы были представлены на Ежегодных молодежных конференциях "Современные технологии и научно-технический прогресс" (Ангарск, 2012-2015); Всероссийской научной конференции "Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи", посвященной 80-летию Химического факультета ИГУ (Иркутск, 2013); Ежегодных конкурсах проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН в рамках научных Чтений памяти академика А.Е. Фаворского (Иркутск, 2014, 2015); 55-th Experimental NMR Conference (Boston MA, USA, 2014); International Conference "Magnetic Resonance: Fundamental Research and Pioneering Applications" (Kazan, 2014); 56-th Experimental NMR Conference (Asilomar CA, USA, 2015); VI Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях" (Казань, 2015); Drug Discovery and Therapy World Congress (Boston MA, USA, 2015).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах текста, содержит 14 таблиц, 36 рисунков, 3 схемы и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка используемых сокращений и списка литературы, насчитывающего 277 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Методические аспекты расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности

Функционалы и базисные наборы. Для выбора наиболее эффективного метода расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности (DFT) были протестированы функционалы LDA, B3LYP, B3PW91, PBE, PBE0, KT2 и KT3 в сочетании с базисными наборами Попла 6-311G(*d,p*) и 6-311++G(*d,p*), Даннинга cc-pVTZ и aug-cc-pVTZ и Йенсена pcS-2 и pcS-3 на примере 23 ключевых азотсодержащих гетероциклов, включающих ряд азолов, оксазолов, тиазолов

и азидов для 41 химического сдвига ЯМР ^{15}N . Средние абсолютные ошибки (САО) расчета представлены на Рисунке 1:

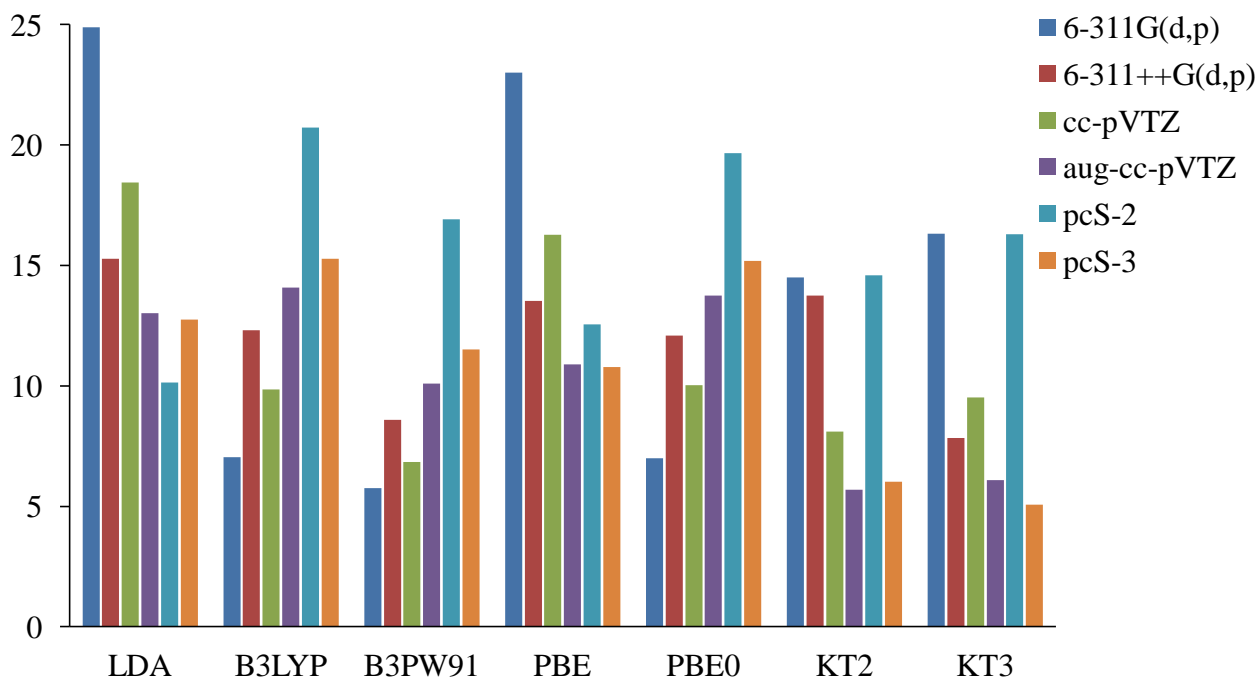


Рис. 1. Средние абсолютные ошибки расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N (м.д.) в сравнении с экспериментом в ряду исследуемых азидов и азидов.

Как видно из представленных результатов, ЯМР-ориентированные функционалы Кила-Тозера KT2 и KT3 в сочетании с базисом Йенсена pcS-3 показывают наилучшую сходимость с экспериментальными данными: САО составляют около 5-6 м.д. в диапазоне изменения химических сдвигов, превышающем 270 м.д. Остальные из исследованных функционалов показали более скромные результаты со средней ошибкой 10-15 м.д. (в зависимости от используемого базиса). Наименее точными оказались результаты расчета при использовании функционалов LDA и PBE в сочетании с базисом 6-311G(d,p), ошибка расчета в этом случае составила 23-25 м.д.

Приближение локально плотного базисного набора. Как известно, использование расширенных базисных наборов ведет, с одной стороны, к увеличению точности расчета, а с другой стороны – к увеличению времени, необходимого на его проведение. В таких случаях применяется подход локально плотных базисных наборов (LDBS), основная идея которого заключается в том, что исследуемое магнитное ядро (в данном случае - ^{15}N) описывается расширенным высококачественным базисным набором, а все остальные ядра в молекуле – гораздо меньшими по размеру экономичными базисами.

Для определения возможности, целесообразности и границ применимости данного подхода в случае расчета химических сдвигов

ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов для описания атомов азота был исследован ряд базисных наборов, расширенных поляризационными, диффузными и плотными функциями, таких как базисы Попла 6-311++G(*d,p*), Даннинга aug-cc-pVTZ и Йенсена pcS-3, в то время как для остальных атомов были протестированы схемы LDBS с использованием экономичных базисов 6-31G, 6-311G, 6-31G(*d*), 6-311G(*d*), cc-pVDZ, pc-1 и pc-2. Все расчеты этой серии были проведены с применением ЯМР-ориентированного функционала Кила-Тозера KT3 на контрольной выборке соединений, включающей *N*-метилпиррол (1), оксазол (2), тиазол (3), пиридин (4), пиримидин (5) и 1,3,5-триазин (6). Результаты расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с применением различных схем LDBS представлены в Таблице 1, из которых видно, что одной из наиболее эффективных является расчетная схема на основе базисных наборов Йенсена pcS-3//pc-2.

Таблица 1. Средние абсолютные ошибки расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N (м.д.), рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3 с использованием приближения LDBS.

Базисный набор остальных атомов	Базисный набор атома азота (LDBS)		
	6-311++G(<i>d,p</i>)	aug-cc-pVTZ	pcS-3
6-31G	3,1	4,1	4,6
6-311G	3,4	3,2	3,8
6-31G(<i>d</i>)	3,5	3,3	5,8
6-311G(<i>d</i>)	2,0	1,4	4,1
cc-pVDZ	1,2	0,9	2,6
pc-1	1,9	1,1	3,3
pc-2	0,5	0,6	0,9
FBS	0,0	0,0	0,0

Выбор эталонного соединения. Для перевода рассчитанных абсолютных констант экранирования ^{15}N в химические сдвиги ЯМР ^{15}N и дальнейшего сравнения с экспериментальными химическими сдвигами было проведено сравнение нитрометана и пиридина, использованных в качестве эталонных соединений в ряду пиримидина (5), 1,3,5-триазина (6), пиридазина (7) и пиразина (8), Таблица 2. Приведенные результаты свидетельствуют о предпочтительном использовании CH_3NO_2 (ж) как стандарта при теоретическом расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Таблица 2. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N соединений **5-8**, рассчитанные с использованием разных стандартов, м.д.

Соединение	Стандарт		Эксперимент
	Нитрометан	Пиридин	
5	22,6 (3,6) ^a	21,8 (2,8)	19,0
6	-87,4 (1,2)	-88,3 (2,1)	-86,2
7	-52,9 (5,1)	-53,7 (5,9)	-47,8
8	-98,9 (0,8)	-99,7 (1,6)	-98,1
CAO, м.д.	2,3	3,1	

^a В скобках приведены абсолютные ошибки расчета, м.д.

Геометрический фактор. Известно, что одним из способов повышения точности расчета констант экранирования в рамках DFT является использование геометрических параметров, оптимизированных тем же методом (функционал, базисный набор), который используется для расчета констант экранирования. Однако применение такой схемы не оправдывает себя в том случае, когда используются специальные функционалы DFT и базисные наборы, оптимизированные для расчетов конкретных молекулярных свойств и, следовательно, не подходящих для оптимизации геометрии. Проведенное в данной работе сравнение методов оптимизации геометрии – в рамках DFT на основе ЯМР-ориентированного функционала Кила-Тозера (который используется для расчета констант экранирования) и чисто неэмпирического метода теории возмущения второго порядка MP2 (оптимизированного для коррелированного расчета геометрических параметров) для представительного ряда 17 азолов и 6 азинов показало, что для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N более предпочтительным для оптимизации геометрии является метод MP2/6-311++G(d,p).

2. Проявление сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов

Определение возможности теоретического учета влияния растворителей на величину химического сдвига было проведено в данной работе серией квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N представительной выборки азотсодержащих гетероциклов для 10 растворителей трех различных типов (неполярные, полярные апротонные, полярные протонные). По результатам проведенного исследования на Рисунке 2 приведена диаграмма распределения CAO расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с учетом влияния растворителя разными методами (газовая фаза, модель поляризуемого континуума, сольватная модель супермолекулы) в сравнении с экспериментом.

Из данных диаграммы наглядно видно, что включение в расчетную схему модели учета неспецифической сольватации значительно улучшает точность расчета химического сдвига. При этом CAO расчета снижается

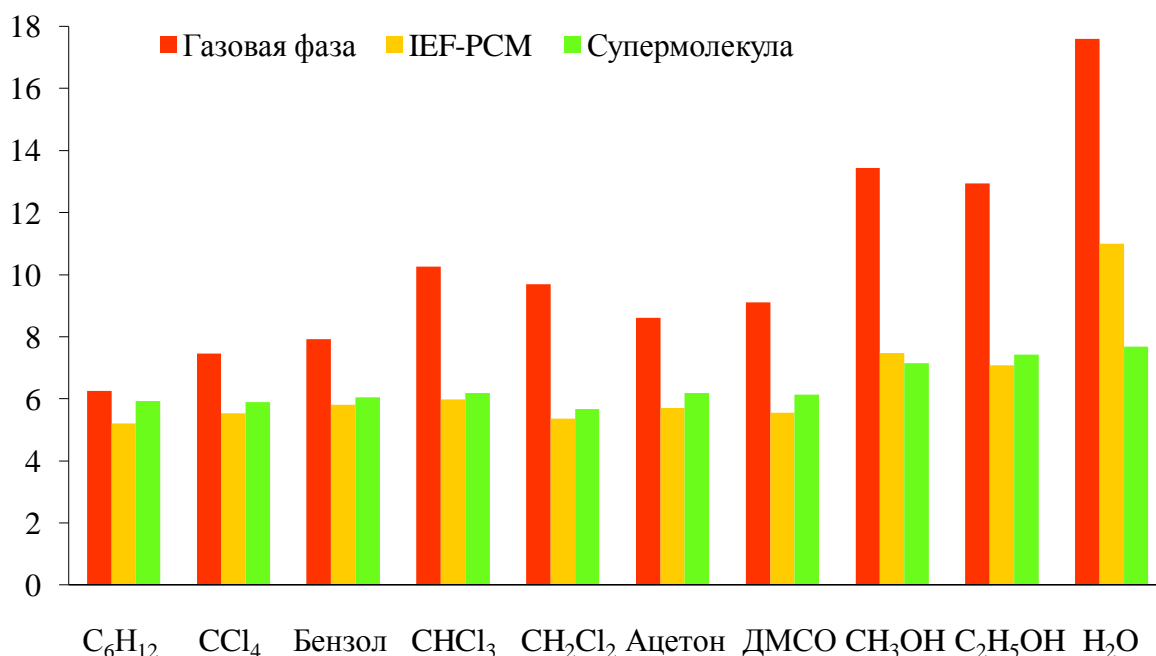


Рис. 2. Средние абсолютные ошибки (м.д.) расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N азолов и азинов в газовой фазе и с учетом эффектов сольватации в рамках модели поляризуемого континуума (IEF-PCM) и сольватной модели супермолекулы для разных растворителей.

приблизительно на 3 м.д. в случае апротонных растворителей, и на ~ 7 м.д. для протонных растворителей. Наименьшие САО наблюдаются при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N изучаемых азотистых гетероциклов в неполярных и полярных апротонных растворителях (САО составляет 5-6 м.д.). В случае же полярных протонных растворителей САО заметно больше (7-8 м.д.). Из этого следует, что модель поляризуемого континуума *Томаси* адекватно описывает неспецифические сольватационные эффекты в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N в случае малополярных апротонных растворителей. Однако в случае полярных растворителей, для которых можно ожидать проявление эффектов специфической сольватации, модели РСМ явно недостаточно. Поэтому для адекватного описания сольватационных эффектов требуется добавление в расчетное пространство двух, трех и более молекул растворителя в явном виде. Таким образом, использование приближения супермолекулы при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N позволило достичь наилучший результат расчета, характеризующийся средней абсолютной ошибкой расчета около 6,5 м.д., что в исследуемом диапазоне $\delta(^{15}\text{N})$, превышающем 300 м.д., составляет всего 2%.

Для более подробного изучения эффектов специфической сольватации были проведены расчеты химического сдвига ЯМР ^{15}N на примере пиридазина (7) в воде с использованием модели супермолекулы 1:n. Расчетная схема заключалась в последовательном добавлении 1, 2, ..., n молекул воды непосредственно в расчетное пространство пиридазина (7), которые затем были помещены в полость IEF-PCM.

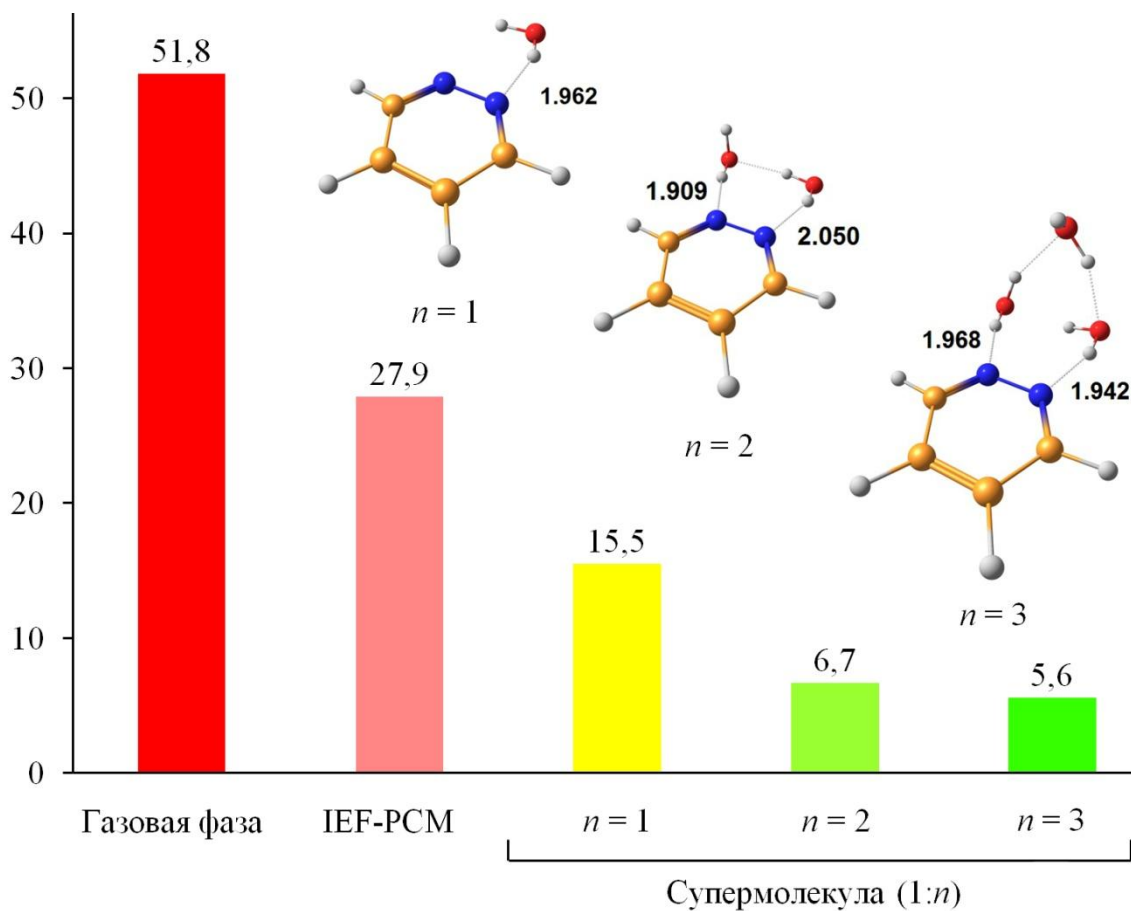


Рис. 3. Абсолютные ошибки (м.д.) химических сдвигов ЯМР ^{15}N пиридазина (**7**) в воде, рассчитанные методом GIAO-DFT-КТЗ/pcS-3//pc-2, с использованием различных моделей учета эффектов сольватации. Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

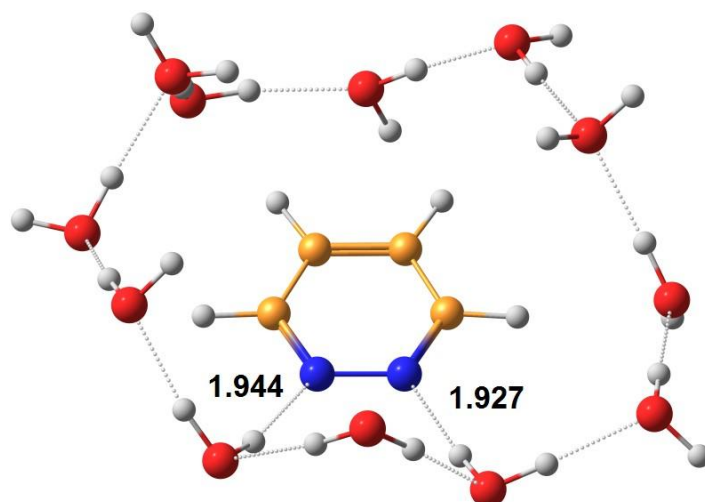
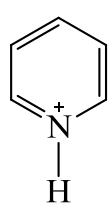


Рис. 4. Равновесная геометрия супермолекулы 1:12 пиридазина (**7**) в воде, оптимизированная методом MP2/6-311++G(d,p). Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

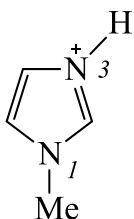
Как видно на Рисунке 3, последовательное введение молекул растворителя в явном виде в расчетное пространство пиридазина позволяет *принципиально* снизить величину ошибки расчета с 51,8 м.д. (газовая фаза) и 27,9 м.д. (поляризуемый континуум) до 15,5, 6,7 и 5,6 м.д. (модель супермолекулы при $n = 1, 2$ и 3 , соответственно). Увеличение числа молекул воды в супермолекулярном кластере пиридазина (7) до $n = 12$ (Рисунок 4), в котором полностью заполняется внутренний сольватный слой, снижает абсолютную ошибку расчета до 2 м.д.

3. Эффекты протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N

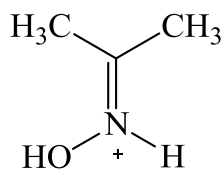
Хорошо известно, что образование донорно-акцепторной связи N–H в различных типах соединений кардинально разным образом влияет на величину химического сдвига ЯМР ^{15}N атомов азота с разным типом гибридизации. Для определения динамики и причин слабополюсного и сильнополюсного смещений химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота было проведено комплексное экспериментальное и теоретическое исследование методом DFT серии азотсодержащих соединений, моделирующих основные стереоэлектронные конфигурации атома азота – пиридина (4), *N*-метилимидазола (9), оксима ацетона (10), триэтиламина (11), а также их протонированных форм – 4а, 9а, 10а и 11а, соответственно:



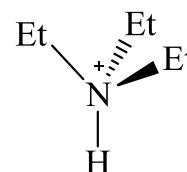
4а



9а



10а



11а

Так, пиридин (4) и *N*-метилимидазол (9) являются яркими представителями азотсодержащих гетероциклов, в которых атом азота sp^2 -гибридизован и включен в образование ароматического цикла. Оксим ацетона (10) относится к классу открытоцепочечных гидроксиаминов, в которых атом азота отвечает классическому типу sp^2 -гибридизации. Наконец, триэтиламин (11) – типичный представитель насыщенных аминов ациклического строения с sp^3 -гибридизацией атома азота.

Серия экспериментов ЯМР ^{15}N для растворов каждого из вышеперечисленных соединений в ДМСО- d_6 , а также для ряда растворов с добавлением различных количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК) позволила установить характер и направление изменения химических сдвигов ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота. Посредством экстраполяции полученных зависимостей, представленных на Рисунке 5, была установлена

точная величина химического сдвига ЯМР ^{15}N для протонированных форм изучаемых соединений.

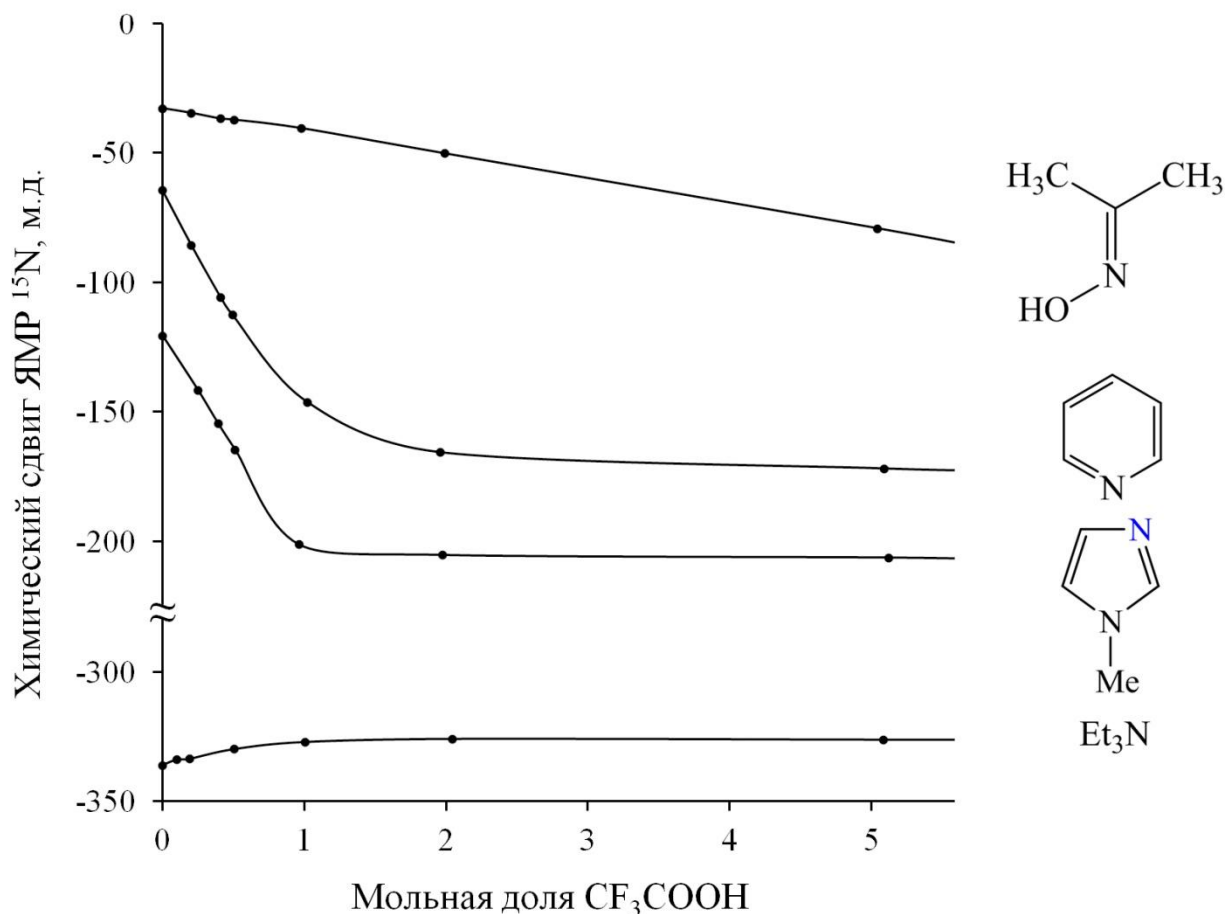


Рис. 5. Экспериментальные кривые протонирования соединений **4**, **9**, **10**, **11**.

Зависимость экспериментального химического сдвига ЯМР ^{15}N от мольной доли добавленной ТФУК наглядно демонстрирует, что последовательное увеличение концентрации протонирующего агента приводит к значительному смещению химического сдвига ЯМР ^{15}N в сильное поле на величину около 100 м.д. для соединений **4**, **9** и **10**. С другой стороны, эффект протонирования азота в триэтилаmine (**11**) имеет противоположный знак, характеризуемый незначительным смещением химического сдвига ЯМР ^{15}N в слабое поле на 10 м.д.

Для количественной оценки эффектов сольватации и протонирования азота в ряду исследуемых соединений **4**, **9**, **10**, **11** и их протонированных форм **4a**, **9a**, **10a** и **11a** было использовано три различных расчетных схемы: 1) формализм интегральных уравнений модели поляризуемого континуума Томаси – IEF-PCM; 2) приближение супермолекулы в сочетании с моделью IEF-PCM с добавлением одной молекулы растворителя (в данном случае ДМСО) в расчетное пространство в явном виде; 3) модель противоиона в сочетании с моделью IEF-PCM с добавлением противоиона (в данном случае

CF₃COO⁻) в расчетное пространство в явном виде. Приближения с включением молекул растворителя/противоиона в расчетное пространство в явном виде были использованы ввиду недостаточности описания специфических взаимодействий между растворителем и растворенным веществом моделью поляризуемого континуума. Построенные таким образом межмолекулярные кластеры были оптимизированы на уровне MP2/6-311++G(*d,p*); равновесные геометрии оптимизированных супермолекул/противоионов 1:1 для наиболее характерных представителей изученного ряда представлены на Рисунке 6:

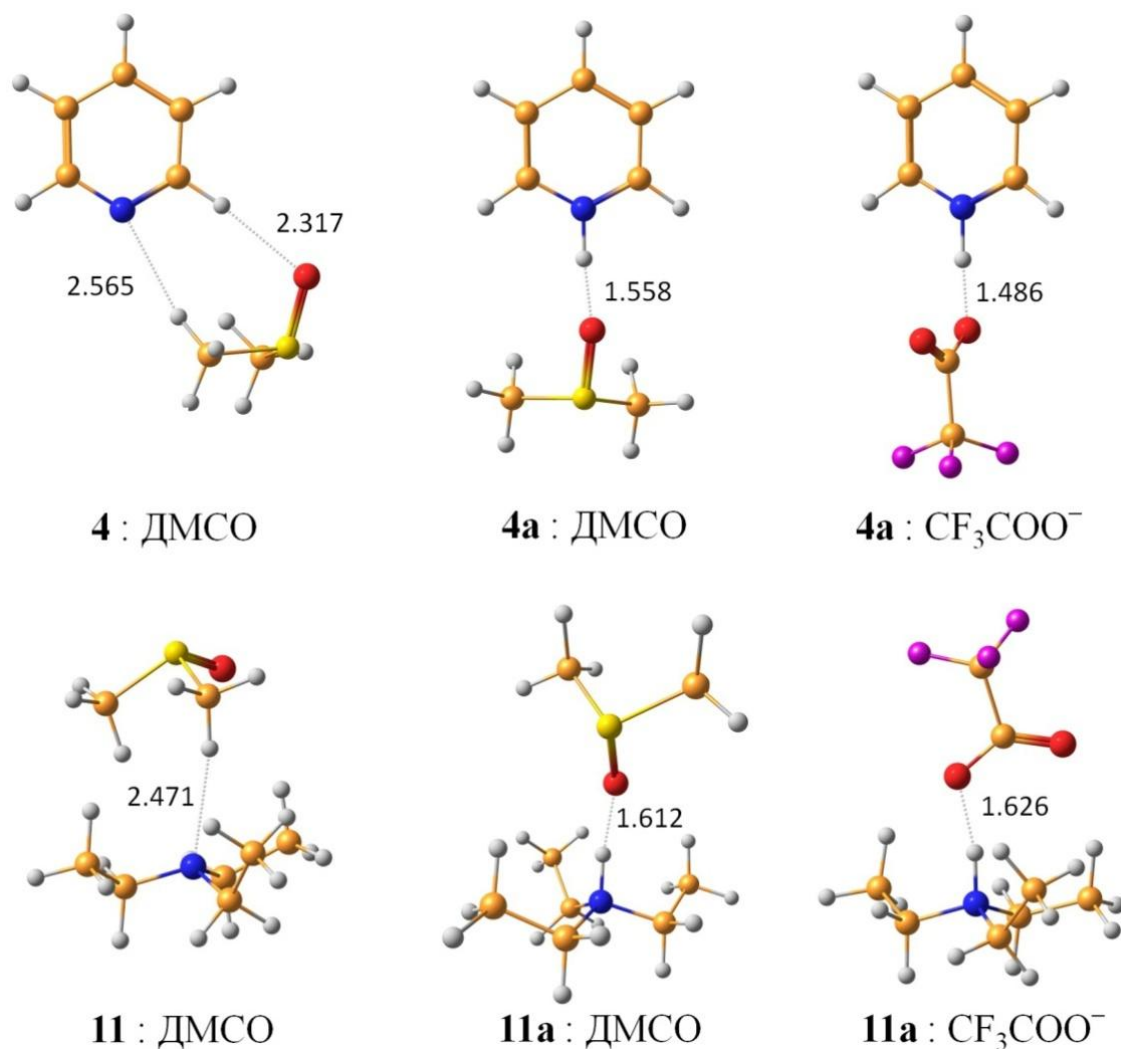


Рис. 6. Равновесные геометрии супермолекул с включением молекулы растворителя (ДМСО) и противоиона (CF₃COO⁻) пиридина (**4**), триэтиламина (**11**) и их протонированных форм, **4a** и **11a**, оптимизированные методом MP2/6-311G(*d,p*). Характеристичные межатомные расстояния приведены в Å.

На основании рассчитанных химических сдвигов ЯМР ¹⁵N с использованием различных расчетных схем учета влияния среды были определены "чистые" эффекты протонирования соединений **4**, **9**, **10** и **11**, которые представлены в Таблице 3:

Таблица 3. Эффекты протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N , м.д., соединений **4**, **9**, **10** и **11**, рассчитанные методом GIAO-DFT-KT3/pcS-3 с использованием разных моделей учета эффектов сольватации.

Соединение	Газовая фаза	Модель поляризуемого континуума	Сольватная модель супермолекулы	Модель противоиона	Эксперимент
4	-139,3	-119,4	-99,9	-87,7	-107,4
9	-114,9	-92,3	-84,5	-64,1	-85,6
10	-153,9	-134,1	-129,3	-108,8	-117,5
11	+23,7	+18,0	+9,8	+4,3	+9,9

Как видно из данных, представленных в Таблице 3, среди трех использованных расчетных схем (поляризуемый континуум, супермолекула, противоион) наилучшую корреляцию с данными эксперимента демонстрирует сольватная модель супермолекулы, для которой средняя абсолютная ошибка расчета составляет около 7 м.д.

Таким образом экспериментально установлено резкое изменение величины химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атома азота. Динамика данного эффекта характеризуется увеличением *экранирования* ядра ^{15}N на 90-115 м.д. для sp^2 -гибридизованного азота в пиридине (**4**), *N*-метилимидазоле (**9**) и оксиге ацетона (**10**). В случае sp^3 -гибридизованного азота в триэтилаmine (**11**), напротив, наблюдается умеренный *дезэкранирующий* эффект (около 10 м.д.). Данные тенденции изменения величины химического сдвига ЯМР ^{15}N очень хорошо воспроизводятся квантово-химическими расчетами на уровне GIAO-DFT-KT3/pcS-3 с учетом эффектов сольватации в рамках сольватной модели супермолекулы в сочетании с моделью поляризуемого континуума IEF-PCM.

Для установления природы кардинально разных эффектов протонирования в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N для атомов азота разной гибридизации был проведен орбитальный анализ химических сдвигов (NCS) в рамках общего орбитального анализа Вайнгольда (NBO) на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) для нейтральных и протонированных форм соединений **4**, **9**, **10** и **11**, который позволил оценить вклад каждой отдельно взятой локализованной молекулярной орбитали в общую константу экранирования атома азота. Посредством сравнения вкладов отдельных молекулярных орбиталей в обеих формах были определены характеристичные орбитали NBO, за счет вкладов которых в наибольшей степени происходит изменение химического сдвига ЯМР ^{15}N . Изоповерхности и вклады в константу экранирования ^{15}N данных орбиталей NBO на примере двух крайних случаев – пиридина (**4**) с гибридизацией атома азота sp^2 типа и триэтиламина (**11**) с гибридизацией атома азота sp^3 типа и их протонированных форм **4a** и **11a**, соответственно, представлены на Рисунках 7 и 8.

Полученные результаты орбитального анализа позволяют заключить, что эффект протонирования азота в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N определяется, в первую очередь, вкладом неподеленной электронной пары азота в парамагнитную составляющую его константы экранирования (при этом величина диамагнитного вклада практически не изменяется), который имеет принципиальное различие для случаев sp^2 - и sp^3 -гибридизации атома азота.

Большой положительный вклад неподеленной пары sp^2 -гибризованного азота (например, в пиридине – около 150 м.д.) снимается при его протонировании, что приводит к резкому экранированию азота, то есть к сильнопольному смещению сигнала в экспериментальном спектре ЯМР ^{15}N (в пиридине – свыше 100 м.д.), в то время как существенно меньший положительный вклад неподеленной пары sp^3 -гибризованного азота (в триэтилаmine – около 20 м.д.) при протонировании эффективно компенсируется противоположными по знаку вкладами орбиталей трех σ -связей N–C, в результате чего в экспериментальном спектре ЯМР ^{15}N эффекты протонирования проявляются слабо (в триэтилаmine – всего около 10 м.д., причем в слабое поле).

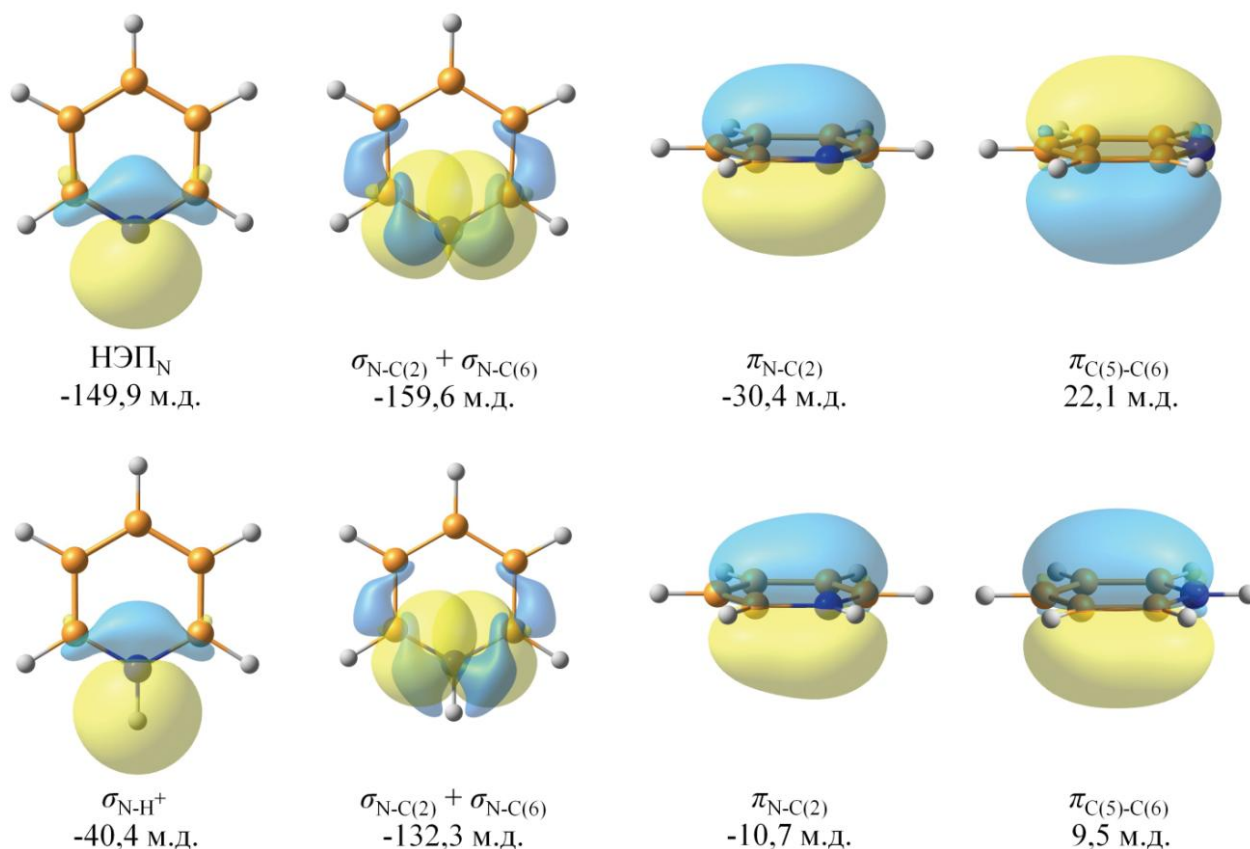


Рис. 7. Исоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N пиридина (**4**) и его протонированной формы **4a**.

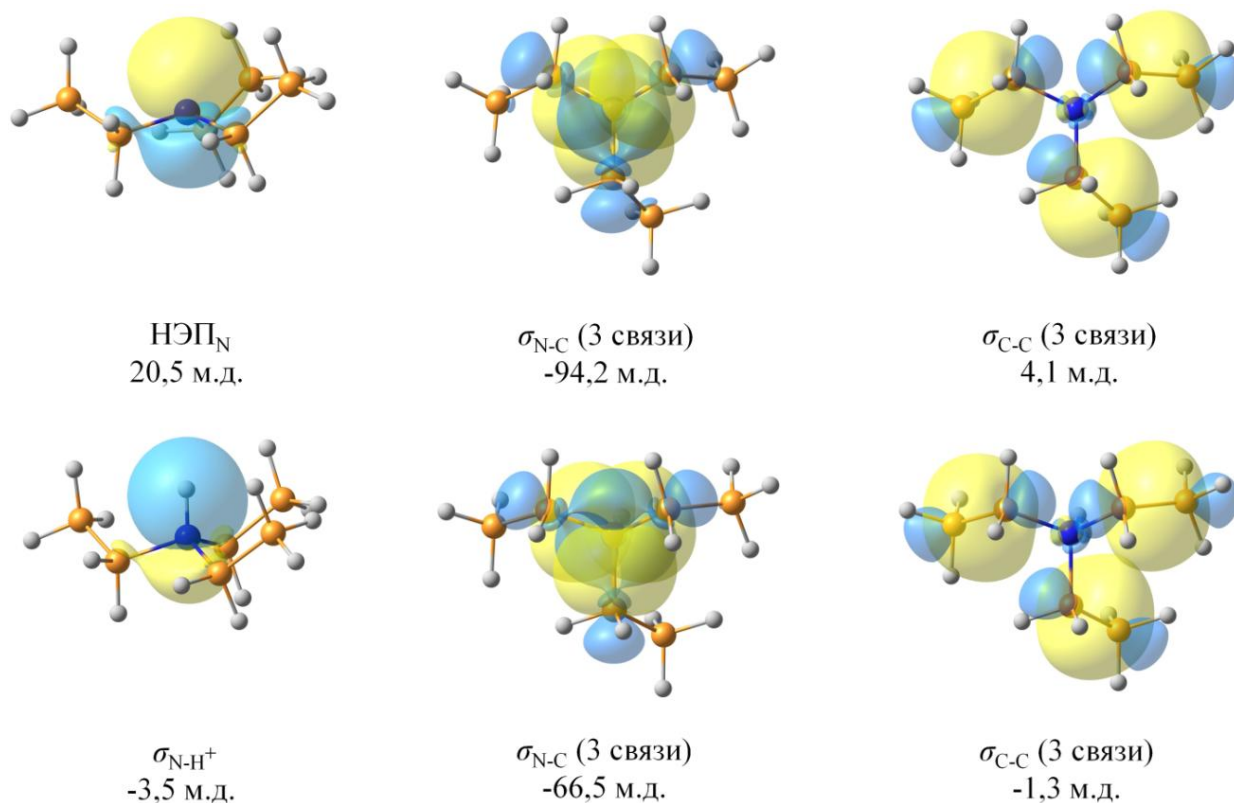
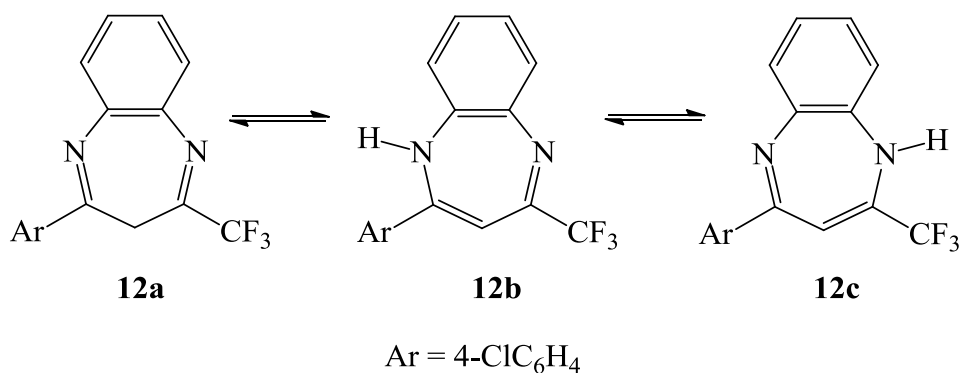


Рис. 8. Изоповерхности характеристичных орбиталей NBO, определяющих наибольший вклад в эффект протонирования в абсолютной константе экранирования ЯМР ^{15}N триэтиламина (**11**) и его протонированной формы **11a**.

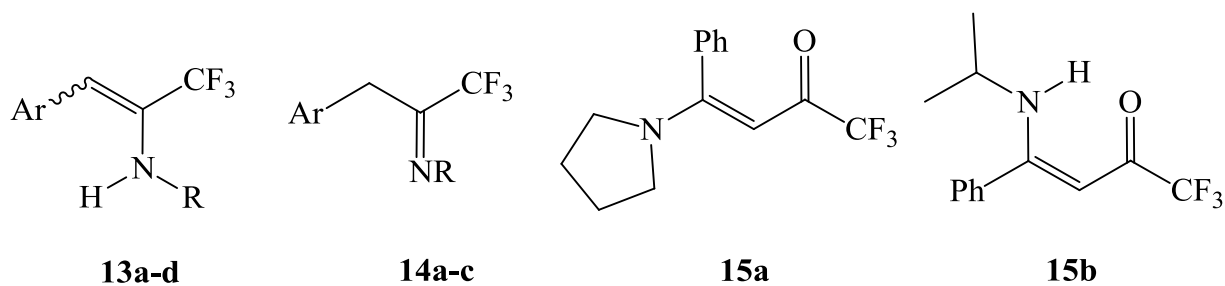
4. Изучение енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N

Среди структурных аспектов ненасыщенных азотсодержащих соединений большой интерес представляет енамино-иминная таутомерия, проявляющаяся, главным образом, в капто-датовных и пуш-пульных енаминах, а также в гетероциклических соединениях, содержащих 1,4-диазепиновый цикл. Известно, что гетероциклы 1,4-диазепинового ряда существуют в нескольких таутомерных формах. В случае исследованного в данной работе 2-(4-хлофенил)-4-(трифторметил)-3*H*-бензо[*b*][1,4]диазепина возможно таутомерное равновесие между тремя формами **12a-12c**:



Енамино-иминная таутомерия в данном случае – быстрый процесс во временной шкале ЯМР, и в спектре ЯМР ^1H таутомерной смеси диаземина (**12a-12c**) наблюдается только один усредненный уширенный сигнал в области 3,4 м.д. Поэтому однозначное доказательство преобладающей таутомерной формы может быть получено только при проведении детальных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сопоставлении с экспериментом.

В соответствии с данной задачей было проведено изучение ряда модельных систем для енаминовых и азометиновых фрагментов, содержащих трифторметильную группу – капто-дативных енаминов **13a-d**, соответствующих им азометинов **14a-c** и пуш-пульных енаминов **15a,b**:



Ar = 3-O₂NC₆H₄, R = *sec*-Bu (**a**); Ar = 4-O₂NC₆H₄, R = *sec*-Bu (**b**);
Ar = 2-O₂NC₆H₄, R = Cy (**c**); Ar = 4-O₂NC₆H₄, R = Cy (**d**)

Для данной серии соединений были рассчитаны химические сдвиги ЯМР ^{15}N по разработанным нами методикам в сравнении с экспериментальными данными. Результаты выполненных расчетов свидетельствуют о том, что химические сдвиги ЯМР ^{15}N для азота аминного типа в енаминах **13a-d** и **15a,b** находятся в диапазоне -(230-300 м.д.), в то время как соответствующий диапазон для иминного азота азометинов **14a-c** составляет -(20-30) м.д. Подобные различия в величинах химических сдвигов позволили с высокой точностью оценить соотношение таутомерных форм в исследуемой равновесной смеси 2-(4-хлорфенил)-4-(трифторметил)-3*H*-бензо[*b*][1,4]дiazемина (**12a-12c**) при использовании подхода усредненного химического сдвига (Рисунок 9). Было обнаружено значительное преобладание таутомерной формы **12a** (> 99%) в равновесной смеси таутомеров, в то время как общий вклад таутомерных форм **12b** и **12c** составляет менее 1%.

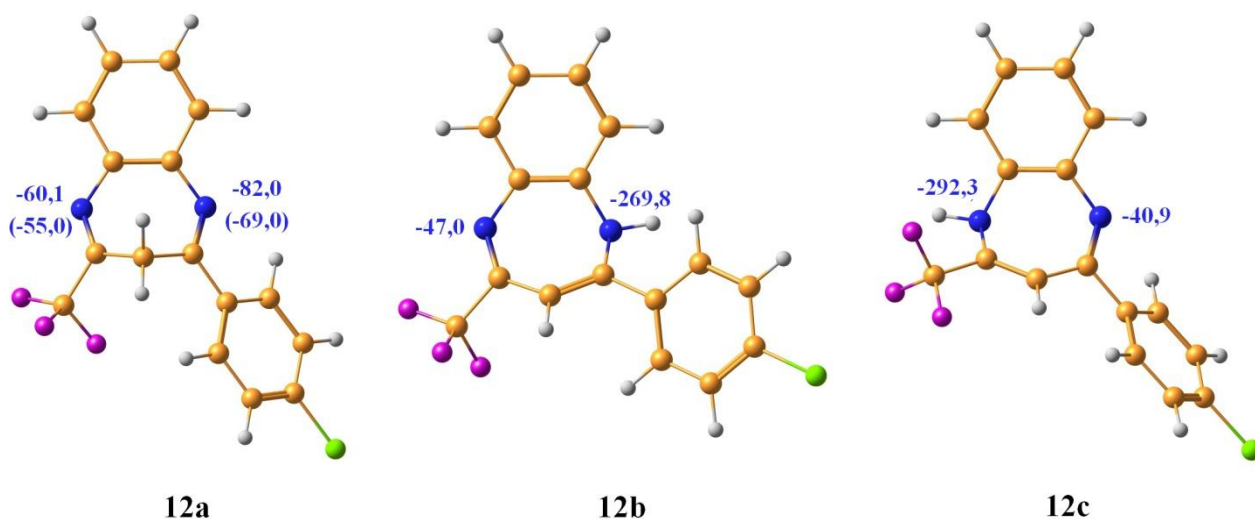


Рис. 9. Равновесные геометрии таутомерных форм **12а-с**, оптимизированные методом MP2/6-311++G(*d,p*) с учетом влияния растворителя (CDCl₃) в рамках модели IEF-PCM. Химические сдвиги ЯМР ¹⁵N (м.д.) рассчитаны методом GIAO-DFT-КТ3/pcS-3//pc-2 относительно жидкого нитрометана (экспериментальные химические сдвиги приведены в скобках).

Вывод о преобладании дииминной таутомерной формы **12а**, сделанный на основе расчета химических сдвигов ЯМР ¹⁵N в сравнении с экспериментом, подтверждается проведенными расчетами относительных энергий и бoльцмановского распределения таутомеров **12а-с** (Таблица 4). Таким образом, исследуемая 4-трифторметил[*b*]бензо-1,4-дiazепиновая система существует в растворе в преобладающей дииминной таутомерной форме.

Таблица 4. Относительные энергии и распределение Больцмана таутомерных форм **12а-с**, рассчитанные методами DFT и MP2.

Соединение	B3LYP/6-311++G(<i>d,p</i>)		MP2/6-311++G(<i>d,p</i>)	
	<i>E</i> _{отн.} , ккал/моль	Мольная доля, %	<i>E</i> _{отн.} , ккал/моль	Мольная доля, %
12а	0,00	99,7	0,00	100,0
12б	3,51	0,3	6,96	0,0
12с	5,00	0,0	8,94	0,0

ВЫВОДЫ

1. По результатам масштабных квантово-химических расчетов высокого уровня в представительном ряду азотсодержащих гетероциклов показана перспективность подхода, основанного на сочетании высокоточного расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с экспериментом, при изучении эффектов неспецифической и специфической сольватации, эффектов протонирования атомов азота различной гибридизации, а также таутомерных превращений на примере енамино-иминной таутомерии 1,4-дигидродиазепиновой системы.
2. Проведен анализ факторов, определяющих точность квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности (функционалы и базисы, использование подхода локально плотного базисного набора, учет сольватационных эффектов при использовании различных сольватных моделей, выбор оптимального стандарта, геометрический фактор) с целью разработки наиболее эффективных методик. На большой статистике показано, что для серийных расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N наиболее эффективным является использование функционала *Кила-Тозера* KT3 в сочетании с базисными наборами *Йенсена* pcS-3 на атомах азота и pc-2 на всех других атомах с обязательным учетом влияния растворителя в рамках модели поляризуемого континуума или сольватной модели супермолекулы.
3. Методами квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N по сравнению с экспериментом проведено систематическое изучение эффектов неспецифической и специфической сольватации в широком ряду азолов и азинов. На большой статистической выборке азотсодержащих гетероциклов (27 соединений в 10 растворителях каждое) установлено, что в случае неспецифической сольватации учет сольватационных эффектов при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N может быть адекватно проведен в рамках сольватной модели поляризуемого континуума, в то время как при специфической сольватации, включающей образование сольватных комплексов, модели поляризуемого континуума недостаточно, и требуется привлечение сольватной модели супермолекулы с включением в расчет одной и более молекул растворителя в явном виде.
4. По результатам анализа экспериментальных кривых протонирования пиридина, *N*-метилимидазола, триэтиламина и оксима ацетона, моделирующих основные стереоэлектронные конфигурации атома азота, определены точные значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N соответствующих протонированных форм, которые находятся в хорошем соответствии с результатами квантово-химических расчетов. На основании проведенного орбитального анализа в рамках метода NBO установлено, что природа сильнопольного сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атома азота пиридинового типа практически полностью

определяется снятием сильного дезэкранирующего эффекта неподеленной пары sp^2 -гибридизованного атома азота. Напротив, неподеленная пара sp^3 -гибридизованного атома азота обладает значительно более слабым дезэкранирующим эффектом, в результате чего протонирование атома аминного азота приводит к значительно меньшему эффекту, причем противоположной направленности.

5. При изучении енамино-иминной таутомерии в ряду пуш-пульных и капто-дативных енаминов методами квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с экспериментом установлено, что 4-трифторметил[*b*]бензо-1,4-дiazепиновая система существует в растворе в преобладающей дииминной таутомерной форме, в то время как мольная доля двух альтернативных енаминоиминных таутомеров составляет в сумме менее 1%.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Чернышев К.А., Семенов В.А., Кривдин Л.Б. Квантовохимические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул. VIII. Эффекты сольватации в значениях химических сдвигов ^{15}N азотистых гетероциклов // Журн. орг. хим. – 2013. – Т. 49, Вып. 3. – С. 392-397.
2. Samultsev D.O., Semenov V.A., Krivdin L.B. On the accuracy of the GIAO-DFT calculation of ^{15}N NMR chemical shifts of the nitrogen-containing heterocycles – a gateway to better agreement with experiment at lower computational cost // Magn. Reson. Chem. – 2014. – V. 52, № 5. – P. 222-230.
3. Семенов В.А., Самульцев Д.О., Кривдин Л.Б. Квантовохимические расчеты химических сдвигов ЯМР органических молекул. XIII. К вопросу о точности расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с учетом эффекта сольватации // Журн. орг. хим. – 2014. – Т. 50, Вып. 3. – С. 392-399.
4. Semenov V.A., Samultsev D.O., Krivdin L.B. Solvent effects in the GIAO-DFT calculations of the ^{15}N NMR chemical shifts of azoles and azines // Magn. Reson. Chem. – 2014. – V. 52, № 11. – P. 686-693.
5. Semenov V.A., Samultsev D.O., Krivdin L.B. Theoretical and experimental study of ^{15}N NMR protonation shifts // Magn. Reson. Chem. – 2015. – V. 53, № 6. – P. 433-441.
6. Semenov V.A., Samultsev D.O., Rulev A.Yu., Krivdin L.B. Theoretical and experimental ^{15}N NMR study of enamine–imine tautomerism of 4-trifluoromethyl- [*b*]benzo-1,4-diazepine system // Magn. Reson. Chem. – 2015. – V. 53, № 12. – P. 1031-1034.
7. Семенов В.А., Чернышев К.А., Кривдин Л.Б. Эффекты сольватации в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотистых гетероциклов. // Сб. научн. трудов АГТА: Химия и химическая технология. – Ангарск, 2013. – Т. 1. – С. 139-148.

8. Семенов В.А., Самульцев Д.О., Кривдин Л.Б. Эффекты сольватации в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотистых гетероциклов. // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи", посвященной 80-летию Химического факультета ИГУ. – Иркутск, 2013.
9. Семенов В.А., Самульцев Д.О., Кривдин Л.Б. Моделирование сольватационных эффектов в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N азинов. // Сборник трудов XXVI Международной научной конференции "Математические методы в технике и технологиях". – Саратов, 2013. – С. 140-144.
10. Krivdin L.B., Semenov V.A., Samulcev D.O. On the accuracy of the GIAO-DFT calculations of ^{15}N NMR chemical shifts. // Abstracts of the 55-th Experimental NMR Conference. – Boston MA (USA), 2014. – P. 113.
11. Krivdin L.B., Rusakov Yu.Yu., Rusakova I.L., Fedorov S.V., Samultsev D.O., Semenov V.A. Recent advances in the structural applications of the high-level non-empirical calculations of the NMR parameters. // Abstracts of the International Conference "Magnetic Resonance: Fundamental Research and Pioneering Applications". – Kazan, 2014. – P. 30.
12. Semenov V.A., Samultsev D.O., Krivdin L.B. A combined experimental, theoretical and computational study of ^{15}N NMR protonation chemical shifts. // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях" – Казань, 2015. – С. 169.
13. Fedorov S.V., Rusakov Yu.Yu., Semenov V.A., Samultsev D.O., Krivdin L.B. A versatile computational scheme for the calculation of ^{15}N and ^{31}P chemical shifts within the framework of density functional theory. // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях" – Казань, 2015. – С. 180.
14. Krivdin L.B., Semenov V.A., Samultsev D.O., Fedorov S.V., Rusakov Yu.Yu. Computational protocols for ^{15}N and ^{31}P NMR chemical shifts. // Abstracts of the 56-th Experimental NMR Conference. – Asilomar CA (USA), 2015. – P. 71.
15. Кривдин Л.Б., Семенов В.А., Самульцев Д.О. Эффекты протонирования азота в спектрах ЯМР ^{15}N : теория, эксперимент и приложения. // Сборник тезисов Ежегодной межвузовской научно-технической конференции "Современные технологии и научно-технический прогресс" – Ангарск, 2015. – С. 50-51.
16. Krivdin L.B., Rulev A.Yu., Semenov V.A., Samultsev D.O. Theoretical and experimental ^{15}N NMR study of enamine-imine tautomerism of 4-trifluoromethyl[*b*]benzo-1,4-diazepine system – a privileged structure in drug design. // Abstracts of the Drug Discovery and Therapy World Congress DDTWC – 2015. – Boston MA (USA), 2015. – P. 182.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.